

# Nasal hyperreactivity in rhinitis: a diagnostic and therapeutic challenge

鼻炎における鼻過敏症：診断と治療の挑戦

Van Gerven Laura

Allergy 2018 doi: 10.1111/all.13453

鼻過敏性は非アレルギー性鼻炎患者で 66.9%、アレルギー性鼻炎患者で 63.4%に見られると Segbor は報告している。この報告では主としてアンケートによりなされているが、39 名は寒冷乾燥空気による鼻負荷試験を行っている。それによるとアンケートで鼻過敏性がある患者のすべての人が客観的な方法でも過敏性を認めたが、健康な人では認めなかった。別の報告でもアンケートと寒冷乾燥空気による鼻負荷試験は相関した。

今日までタバコの煙、香水、洗剤、温度の変化、感情ストレス、湿度のような物理的な引き金間で非アレルギー性鼻炎とアレルギー性鼻炎との間で差は無い。同様に、ぜん息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の下気道粘膜の一般的または特定の症状において気道過敏性がある。さらに粘膜過敏性がコントロールされていない上気道（鼻炎）や下気道（ぜん息）患者の大部分は粘膜の過敏性がある。

鼻過敏性の検査は高浸透圧液、ヒスタミン、寒冷乾燥空気、カプサイシンなどで行われるが、寒冷乾燥空気が最も生理学的に安全で耐えられる。

寒冷乾燥空気の感度は87%でヒスタミンは100%であるが、特異度は寒冷乾燥空気で71%、ヒスタミンで0%である。また寒冷乾燥空気で負荷すると15分でピーク鼻吸入量は20%以上減少する。この数字は下気道気管支誘発試験（運動、ヒスタミン、特異的抗原）評価時のカットオフ値に基づいている。

## 鼻過敏症の病生理学

典型的な順行性、逆行性経路が描画されている（注：図2の解説ですが、図は著作権の問題がありませので載せていません）。順行性経路の活性化：吸入中に刺激があり、TRP（一過性受容体電位カチオンチャンネル）が鼻上皮内の求心性神経にあり、そのシグナルはその信号は脳内の三叉神経系に伝達されるよりも遠心性繊維活性化が（副交感神経性）粘液産生と血管拡張させる。逆行性経路：TRPチャンネルの強い刺激において求心性神経は直ちに神経ペプチドを遊離する。続いて直接の粘液細胞の活性化や血管拡張の作用のあるサブスタンスP（SP）、神経成長因子（NGF）、ニューロキノンAとB（NKA/B）、カルシトシン遺伝子関連ペプチド（CGRP）のようなペプチドがこれらの神経の中に存在する。

絵文字：（雪印）冷たい温度はTRPM8活性化物質、allyl-isothiocyanate（辛子からし）はTRPA1/V1活性化物質でカプサイシン（唐辛子）はTRPV1の刺激

物質である。

## 鼻過敏症の治療

鼻過敏症はよく見られるが、文献では決まった治療は報告されていない。アレルギー性鼻炎に伴う鼻過敏症はアレルギー性鼻炎とぜん息でのインパクトガイドライン (ARIA guidelines (S0)) に従って治療する。**非アレルギー性鼻炎や特発性鼻炎 (原因不明の鼻炎) は鼻局所ステロイドでよく治療される。**

残念ながら鼻過敏症のランダムプラセボコントロール試験は一つしかない。文献におけるこのギャップは客観的に鼻過敏症を評価する良い診断方法がないためである。Van Rijswijkらは特発性鼻炎でカプサイシン治療で鼻過敏性が減少したことを報告した。カプサイシンは唐辛子に含まれる刺激物質であり、TRPV1刺激剤である。最近Van Rijswijkのデータは著者のグループで確認された。道の治療メカニズムのさらなる知見が得られるであろう。著者らはカプサイシンによるTRPV1-SPシグナルの経路の抑制が特発性鼻炎患者における鼻過敏症による症状を軽減するのに効果があることを発見した。

おそらくカプサイシンによる遠心性神の過剰なTRPV1チャンネルの活性化が引き続いて遠心性神経の減少・破壊に伴う大量のCa<sup>2+</sup>イオン流入を引

き起こす。さらに鼻の化学的感受性の低下が鼻過敏症症状での低下と並行してカプサイシン治療後の粘膜膜電位測定によって示された。最近のCochraneレビューでは多くの他の方法では特発性鼻炎でうまく作用しないが医師の監視の下ではカプサイシンがうまくいくと述べている。カプサイシンによる鼻の治療はアレルギー性鼻炎では効果あることが示されていない。アレルギー性鼻炎ではIgEによる経路が顕著であり、TRPV1の発言は証明されていない。これらのデータにもかかわらずカプサイシンは鼻過敏症の治療には広く用いられていない。この主な理由はおそらくカプサイシンによる治療は時間を要し（病院で5時間）、経済的にも耳鼻科医や薬剤会社にとってメリットがないからである。これまでのところTRPV1拮抗薬(SB-705498)がグラクソスミスクラインによって鼻用に開発されて健康人に予備的試験が行われている。拮抗薬はかなり安全であり、人での開発のために薬物動態的に注目されているが、鼻炎症状に対する鼻腔内SB-705498の潜在的影響は、さらなる評価が必要である。掻痒を誘発するヒスタミンとcowhageにおけるSB-705498（3%鼻クリーム）の小規模の試験では健康人ではプラセボと有意差がなかった。

この研究でのネガティブな結果は健康人ではTRPV1経路の過剰表現がないことによって簡単に説明できるし、鼻の0.1mMによるカプサイシン治療はTRPV1をターゲットにしていなくても、すべてのTRP（transient receptor potential cation）経路はおそらく鼻の求心性神経（TRPA1のような）で同時発現されるからであろう。**長年アゼラスチンは鼻過敏症患者**

では効果があることが解っていたが、最近アゼラスチンが感覚神経と鼻上皮細胞でのCaイオンシグナルの調整によってTRPV1チャンネルを抑制することが示された。非アレルギー性鼻炎におけるチオトロピウムのような抗ムスカリン作用剤の役割は、ムスカリン性コリン作動性受容体とTRPV1との関連によって示唆されている。